



Svenska Lymfomgruppen

Nationella riktlinjer för behandling av aggressiva B-cellslymfom

Svenska Lymfomgruppen 2009

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Nationella riktlinjer för behandling av aggressiva B-cellslymfom	1
Introduktion	3
Diffust storcelligt B-cellslymfom	4
Primärbehandling	4
aaIPI = 0	4
aaIPI = 1	4
aaIPI = 2- 3	4
CNS-profylax	5
Primärt CNS-engagemang	5
Bulkg sjukdom	5
Infektionsprofylax	5
Infektionsprofylax efter högdosterapi	6
Sen neutropeni (LON)	6
Rituximab-inducerade interstitiella lungförändringar (R-ILD)	6
PET	6
Uppföljning	7
Sviktbehandling	7
CNS recidiv	7
Pågående studier inom ramen för SLG/NLG	8
Primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom	8
Primärbehandling	8
HIV-relaterat B-cellslymfom	8
Burkittlymfom	9
Primärbehandling	9
Stadieindelning enligt St Jude	9
Riskgruppering enligt BFM	10
Behandlingschemata	10
Sviktbehandling	10
Referenser	12

Introduktion

Syftet med detta dokument är att försöka definiera standardbehandling för patienter med aggressiva B-cellslymfom, dvs diffusa storcelliga och primärt mediastinala B-cellslymfom (DLBCL och PMBCL), samt Burkittlymfom. Follikulära lymfom, grad III, omfattas inte av programmet, förutom vid förekomst av diffus komponent, då sjukdomen betecknas som DLBCL.

Dokumentet är tänkt att fungera som ett praktiskt arbetsinstrument, och utgör inte ett fullständigt vårdprogram i traditionell mening. För detaljer kring diagnostik, epidemiologi, cytostatikaregimer, infektionsprofylax och uppföljning, hänvisas istället till regionala vårdprogram. Det föreligger också vissa variationer i behandlingsval mellan regionerna.

Primärbehandlingen stratifieras enligt åldersjusterat Internationellt Prognostiskt Index (aaPI), vilket innefattar följande tre riskfaktorer: stadium III-IV, S-LD över normalvärdesgränsen, samt WHO Performance status >1.

Nedanstående riktlinjer har utarbetats av en arbetsgrupp inom Svenska Lymfomgruppen (nedan), och kommer att uppdateras minst en gång årligen. De kommer att vara tillgängliga från samtliga onkologiska centras hemsidor.

Arbetsgruppen,

Lund 2009-05-15

Arbetsgruppens sammansättning

Magnus Björkholm, Centrum för Hematologi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm
Martin Erlanson, Onkologiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
Hans Hagberg, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Sverker Hasselblom, Sektionen för Hematologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Franz Rommel, Hematologikliniken, Universitetssjukhuset, Linköping
Mats Jerkeman, Onkologiska kliniken, Lunds Universitetssjukhus, Lund (sammankallande)

Diffust storcelligt B-cellslymfom

Primärbehandling

aalPI = 0

R-CHOP-21 x 6 [1-3] (Grad A)

Alternativ, stadium IA, tumörstorlek <10 cm:

R-CHOP-21 x 3 och radioterapi med 2 Gy/fraktion till 30 Gy[4] (Grad B).

Kommentar

R-CHOP-21 x 6 föreslås som förstahandsval för denna grupp, då det saknas data som talar för tilläggseffekt av strålbehandling[5]. Kombinerad behandling föreslås dock vid förväntad lägre toxicitet vid sådan behandling, främst till äldre patienter, exempelvis stadium I, ljumske.

Tillägg av rituximab även till denna grupp rekommenderas, då rituximab som tillägg till 6-8 cykler CHOP vid mer avancerad sjukdom, visats förlänga sjukdomsfri och total överlevnad[1-3, 6, 7]. Någon randomiserad studie mellan R-CHOP-21 x 3 och CHOP-21 x 3 finns dock ej.

aalPI = 1

R-CHOP-21 x 6-8[1-3] (Grad A), alternativt R-CHOP-14 x 6 [6, 7] (Grad A)

Kommentar

Ännu saknas randomiserade jämförelser mellan R-CHOP-14 och R-CHOP-21, varför valet avgörs av lokala traditioner och vad som bedöms som mest gynnsamt för den enskilda patienten.

aalPI = 2- 3

≤65 år: R-CHOP-14 x 6 (Grad D), alternativt R-CHOEP-14 x 6 (Grad C)

>65 år: R-CHOP-14 x 6 [6, 7] (Grad A)

Kommentar

För yngre högriskpatienter saknas evidensbaserad terapi. Den ogynnsamma prognosen kan motivera val av maximalt intensiv behandling för denna grupp. Vid tillägg av rituximab finns dock inga bevis för att tillägg av etoposid förbättrar resultatet.

För patienter med nedsatt allmäntillstånd till följd av lymfomsjukdomen, rekommenderas förbehandling med steroider under minst fem dygn. Förbehandlingen kan också förstärkas genom tillägg av inf vincristin 1 mg i v x 1 (Grad D)[6].

CNS-profylax

Rekommenderas till patienter med:

- Testisengagemang
- Förhöjt S-LD och mer än en extranodal manifestation[8, 9] (Grad B).

Förslag till profylax:

- **Intratekalt metotrexat 12 mg x 4-6 och i v cytarabin och i v metotrexat enligt nedan [10] (Grad C).**
- **I t liposomalt cytarabin x 2-3 kan användas som alternativ till i t metotrexat (Grad D).**

Kommentar

För dessa grupper finns en substantiell risk för CNS-recidiv, varför det också får anses som motiverat att ge profylaktisk behandling i någon form. Det är dock inte klarlagt i vilken mån CNS-profylax minskar risken för recidiv. Systemisk konsoliderande behandling med cytarabin och metotrexat är en relativt oprövad behandling, men har använts i flera regioner och bedömts vara vältolererad, liksom i den nu avslutade nordiska CRY-04 studien. Cytarabin ges där i dosen 3000 mg/m², 2 doser per dygn i två dagar. Patienter >60 år erhåller 2000 mg/m². Metotrexat ges i dosen 3 000 mg/m² i v, 1/10 på 1 timme, 9/10 på 23 timmar, med kalciumfolinatrescue. Patienter >60 år erhåller 1500 mg/m².

Tillägg av rituximab och etoposid (CHOEP) har också associerats med lägre risk för CNS-recidiv[11].

Primärt CNS-engagemang

Behandlas med regim inkluderande CNS-penetrerande kemoterapi som föreslagits under Burkittlymfom (Grad D). Konsolidering med högdosbehandling med autologt stamcellsstöd kan övervägas [12] (Grad D).

Bulkig sjukdom

I MInT-studien[3] noterades att bulkig sjukdom utgjorde en prognostiskt ogynnsam faktor oberoende av aaIPI, varför dosintensifierad behandling (R-CHOP-14 x 6) rekommenderas för denna grupp, även vid aaIPI 0-1 (Grad D). Se även primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom, nedan.

Infektionsprofylax

Vid R-CHOEP-14 och R-CHOP-14 ges pneumocystis-profylax med trimetoprim/sulfametoxazol, enligt lokala riktlinjer, alternativt inhalation pentamidin (Grad B) t o m 3 månader efter avslutad behandling..

Vid tecken till genomgången hepatit B (anti-HBc, HBsAg, alt anti-HBs) ges profylax i form av lamivudin, i kombination med monitorering av HBV-DNA. Behandlingen och monitoreringen bör pågå minst 6 månader efter avslutad behandling (Grad B). Vid HBsAg+ bör profylaktisk behandling initieras i samråd med hepatitspecialist.

Kommentar

R-CHOP-liknande regimer givna med 14-dagars intervall tycks vara associerade med ökad risk för PCP[13]. Rituximab-behandling, i synnerhet i kombination med steroidinnehållande kemoterapi, medför risk för reaktivering av hepatit B, även vid negativitet för HBsAg[14]. Fullständig HBV-serologi bör därför ingå i primärutredningen för denna patientgrupp.

Infektionsprofylax efter högdosterapi

För handläggning av transplanterade patienter hänvisas till lokala transplantationsriktlinjer.

Sen neutropeni (LON)

Efter kombinationsbehandling med rituximab och kemoterapi har sena neutropenier ”late onset neutropenia” (LON) blivit ett allt mer uppmärksammat problem. LON (neutrofiler $< 1.0 \times 10^9/l$) har diagnosticerats hos 10-20% av behandlade patienter. Mediantiden för debut av LON är 3 månader (1-6 månader) efter avslutad behandling. LON är oftast ofarligt och spontant övergående[15]. Om grav neutropeni uppträder ($< 0.2 \times 10^9/l$) rekommenderas enstaka doser med G-CSF (Grad D).

Rituximab-inducerade interstitiella lungförändringar (R-ILD)

Enstaka fall av interstitiella lungförändringar har rapporterats i samband med rituximab. Om progredierande andfåddhet utan infektion/lungembolism bör behandlingen med rituximab avbrytas och högdos steroider ges [16](Grad D).

PET

PET eller PET/CT är önskvärt i utvärdering efter avslutad behandling, speciellt för patienter där tilläggsbehandling med cytostatika och eller strålbehandling bedöms ha kurativ potential, med kvarvarande resttumör (Grad A).

Denna bör utföras minst tre, helst sex, veckor efter avslutad cytostatikabehandling, för att minimera risk för falskt positiv PET. Efter avslutad strålbehandling bör PET utföras först 8-12 veckor senare[17].

PET utförd före start av behandling underlättar tolkning av behandlingsutvärderande PET, varför också detta rekommenderas[18].

Om PET är negativ vid behandlingsutvärdering (CR), föreslås endast uppföljning. Om positiv, bör biopsi, om möjligt öppen sådan, utföras inför ställningstagande till konsolidering med radioterapi eller högdosbehandling, vilket bör utföras vid positivt biopsifynd.

PET efter 1-3 cykler, för tidig värdering av tumorsvar, kan inte rekommenderas som standardförfarande[19]. Se pågående studie (nedan).

Uppföljning

Klinisk uppföljning sker enligt lokala rutiner. Rutinmässig uppföljning med CT rekommenderas inte för patienter i CR.

Sviktbehandling

Kurativ intention

Andra linjens kemoterapi, DHAP eller IKE. Detta gäller om patienten förväntas tolerera konsolidering med högdosbehandling med stamcellsstöd [20], dvs ålder ≤ 70 år, där hänsyn också tas till performance status och förekomst av komplicerande sjukdomar (Grad A).

Om patienten erhållit rituximab $>6-12$ månader innan recidiv, rekommenderas tillägg av detta (R-DHAP, R-IKE) (Grad D)[21].

Alla patienter som vid utvärdering efter två cykler uppvisar sensitiv sjukdom och är ≤ 70 år övervägs för högdosbehandling (BEAM). Ytterligare minst två cykler bör ges innan högdosbehandling.

Allogen stamcellstransplantation vid recidiv efter högdosbehandling utgör experimentell terapi. Kan dock övervägas för yngre patienter ($\sim \leq 50$ år).

Palliativ intention

- Lågtoxisk kemoterapi, exempelvis klorambucil, steroider, etoposid.
- Radioterapi – 4-30 Gy
- Dosreducerade kombinationsregimer

CNS recidiv

Enbart i CNS

Behandling som vid primärt CNS lymfom. Förslagsvis kan DeAngelis-protokollet användas, men utan tillägg av strålbehandling[22]:

- **MVP x 5, konsolidering med cytarabin x 2 (Grad D)**

CNS + systemiskt recidiv

- **DHAP – ev alternerande med IKE, 5 cykler, samt i t behandling (Grad D)**

Konsolidering med högdosbehandling med autologt stamcellsstöd hos patienter ≤ 70 år (Grad D) föreslås vid dessa bägge situationer.

Pågående studier inom ramen för SLG/NLG

- PET för tidig prediktion

Primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom

Utgör en specifik sjukdomsentitet, som tumörbiologiskt uppvisar släktskap med Hodgkinlymfom, nodulär skleros.

Primärbehandling

≤65 år: R-CHOEP-14 alt. R-CHOP-14 x 6 (Grad D)

>65 år: R-CHOP-14 x 6 (Grad D)

PET rekommenderas efter avslutad behandling, i synnerhet vid denna entitet, för ställningstagande till konsolidering med radioterapi och/eller högdosbehandling. Vid positiv PET efter avslutad behandling rekommenderas biopsi. Om biopsi är negativ eller inte kan utföras, föreslås konsoliderande strålbehandling. Om biopsi är positiv för lymfom, kan strålbehandling och/eller andra linjens kemoterapi efterföljt av högdosbehandling utföras.

Kommentar

För denna grupp saknas randomiserade studier. Från retrospektiva studier noteras en fördel för dosintensiva regimer, såsom VACOP-B eller MACOP-B framför CHOP-21[23-25]. Av toxicitetsskäl förordas dock de likaledes dosintensiva regimerna R-CHOEP-14 och R-CHOP-14. R-CHOP-14 förordas framför R-CHOEP till patienter med lågriskprofil, t ex med frånvaro av tumörbulk och normalt LD.

HIV-relaterat B-cellslymfom

DLBCL i samband med HIV behandlas som övriga DLBCL, se ovan.
Burkittlymfom behandlas enligt riktlinjer för denna grupp.
Rituximab bör undvikas vid CD4<100 (Grad B).

Kommentar

Värdet av rituximab hos denna patientgrupp är ofullständigt klarlagt. I en randomiserad studie noterades högre grad av respons, men ingen förbättring av överlevnad med tillägg av rituximab till CHOP-21, troligen till följd av ökat antal infektioner[26].

Burkittlymfom

Primärbehandling

Bör erhålla dosintensiv behandling inkluderande fraktionerat cyklofosfamid/ifosfamid och CNS-profylax. De regimer som rekommenderas i första hand är:

- **BFM 2004 (barnlymfomprotokoll - förordas främst för den yngre åldersgruppen)**
- samt
- **Hyper-CVAD [27]**
 - **Båda dessa regimer bör ges med tillägg av rituximab (Grad C) i samband med varje cykel**

Kommentar

Randomiserade studier för vuxna patienter med Burkittlymfom saknas. Ovanstående regimer rekommenderas även för patienter med atypiskt Burkittlymfom.

P.g.a. stor risk för tumörlyssyndrom, ges i de flesta fall förbehandling med steroider +/- cyklofosfamid, samt tumörlysbehandling enligt lokala principer.

Ovanstående regimer ges till patienter upp till ca 50 år, beroende av lokala traditioner och förekomst av komplicerande sjukdomar. Behandlingsschemat vid BFM 2004 bestäms efter riskgruppering enligt BFM (nedan)[28]. Schemat modifieras vid primärt mediastinal lokalisation och vid CNS-engagemang primärt.

Båda dessa regimer inkluderar intensiv intrathecal CNS profylax.

Stadieindelning enligt St Jude

- Stadium I** - en nodal eller extranodal tumörmanifestation utan lokal spridning
- exkluderar: mediastinala, abdominella eller epidurala lokalisationer
- Stadium II** - flera nodala och/eller extranodala manifestationer på samma sida av diafragma med eller utan lokal spridning
- exkluderar: mediastinala, epidurala eller utbredda ej resecerbara abdominella lokalisationer
- Stadium III** - lokalisationer på båda sidor av diafragma
- alla thorakala manifestationer (mediastinum, tymus, pleura)
- alla utbredda ej resecerbara abdominella lokalisationer
- epiduralt engagemang
- multifokalt skelettengagemang
- Stadium IV** - engagemang av benmärg och/eller CNS

Riskgruppering enligt BFM

- **R1** komplett resektion
- **R2** Stadium I + II, Stadium III och LD $<2 \times \text{nv}^*$
- **R3** Stadium III och LDH $>2 \times \text{nv} - <4 \times \text{nv}$
eller Stadium IV/B-ALL och LD $<4 \times \text{nv}$
- **R4** Stadium III/IV/B-ALL och LD $>4 \times \text{nv}$

*nv: övre normalvärdesgränsen för S-LD.

Behandlingsschemata

- **R1:** A4 B4
- **R2:** V A4 B4 A4 B4
- **R3:** V AA24 BB24 CC AA24 BB24
- **R4:** V AA24 BB24 CC AA24 BB24 CC

Sviktbehandling

Som vid DLBCL – viktigt är dock att ge maximalt dosintensiv andra linjens behandling. Vid behandlingssvar ges konsolidering med högdosbehandling med stamcellsstöd [20] till patienter ≤ 70 år, där hänsyn också tas till performance status och förekomst av komplicerande sjukdomar.

Kvalitetsgradering av evidens

(efter Oxford-Centre for Evidence Based Medicine, 2001;

http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels)

- 1 a Systematisk analys av randomiserade kontrollerade studier med homogenitet
- 1 b Minst en stor randomiserad kontrollerad studie
- 1 c "Allt eller intet" uppfylls när alla patienter dog innan behandlingen blev tillgänglig men några överlever med behandlingen, eller – några överlevde utan behandling men med behandling överlever alla
- 2 a Systematisk analys av kohortstudier med homogenitet
- 2 b Individuella kohortstudier inklusive randomiserade kontrollerade studier med lågt bevisvärde (låg kvalitet, vida konfidensintervall, låg inklusion av vissa subgrupper i en studie etc.)
- 2 c "Utfallsstudier" ("Outcomes Research")
- 3 a Systematisk analys av fall-kontrollstudier med homogenitet
- 3 b Individuella fall-kontrollstudier
- 4 Fallserier med fall-kontrollstudier och kohortstudier med låg kvalitet
- 5 Expertsynpunkter utan kritiska analyser eller baserade på fysiologi etc.

Gradering av rekommendationer

- Grad A Baseras på evidensgrad 1a, b och c
- Grad B Baseras på evidensgrad 2 a, b och c samt 3 a och b
- Grad C Baseras på evidensgrad 4
- Grad D Baseras på evidensgrad 5

Referenser

1. Coiffier, B., et al., *CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma*. N Engl J Med, 2002. **346**(4): p. 235-42.
2. Habermann, T.M., et al., *Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma*. J Clin Oncol, 2006. **24**(19): p. 3121-7.
3. Pfreundschuh, M., et al., *CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group*. Lancet Oncol, 2006. **7**(5): p. 379-91.
4. Miller, T.P., et al., *Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med, 1998. **339**(1): p. 21-6.
5. Bonnet, C., et al., *CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*. J Clin Oncol, 2007. **25**(7): p. 787-92.
6. Pfreundschuh, M., et al., *Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60)*. Lancet Oncol, 2008. **9**(2): p. 105-16.
7. Sonneveld, P., et al., *Intensified CHOP with Rituximab for Intermediate or High-Risk Non-Hodgkin's Lymphoma: Interim Analysis of a Randomized Phase III Trial in Elderly Patients by the Dutch HOVON and Nordic Lymphoma Groups*. Blood, 2005. **106**(11): p. Abstract 16.
8. Boehme, V., et al., *Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma--a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL)*. Ann Oncol, 2007. **18**(1): p. 149-57.
9. van Besien, K., et al., *Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma*. Blood, 1998. **91**(4): p. 1178-84.
10. Tilly, H., et al., *Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma*. Blood, 2003. **102**(13): p. 4284-9.
11. Boehme, V., et al., *CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: An analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German high-grade non-Hodgkin lymphoma study group (DSHNHL)*. Blood, 2009.
12. Kasamon, Y.L., et al., *High-dose therapy and blood or marrow transplantation for non-Hodgkin lymphoma with central nervous system involvement*. Biol Blood Marrow Transplant, 2005. **11**(2): p. 93-100.
13. Brusamolino, E., et al., *Dose-dense R-CHOP-14 supported by pegfilgrastim in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study of feasibility and toxicity*. Haematologica, 2006. **91**(4): p. 496-502.
14. Yeo, W., et al., *Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab*. J Clin Oncol, 2009. **27**(4): p. 605-11.

15. Lai, G.G., et al., *Late-onset neutropenia following RCHOP chemotherapy in diffuse large B-cell lymphoma*. Am J Hematol, 2009.
16. Wagner, S.A., A.C. Mehta, and D.A. Laber, *Rituximab-induced interstitial lung disease*. Am J Hematol, 2007. **82**(10): p. 916-9.
17. Juweid, M.E., et al., *Use of Positron Emission Tomography for Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma*. J Clin Oncol, 2007.
18. Cheson, B.D., et al., *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma*. J Clin Oncol, 2007.
19. Terasawa, T., et al., *Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review*. J Clin Oncol, 2009. **27**(11): p. 1906-14.
20. Philip, T., et al., *Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med, 1995. **333**(23): p. 1540-5.
21. Feugier, P., et al., *Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*. J Clin Oncol, 2005. **23**(18): p. 4117-26.
22. Abrey, L.E., J. Yahalom, and L.M. DeAngelis, *Treatment for primary CNS lymphoma: the next step*. J Clin Oncol, 2000. **18**(17): p. 3144-50.
23. Savage, K.J., et al., *Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience*. Ann Oncol, 2006. **17**(1): p. 123-30.
24. Todeschini, G., et al., *Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL): long-term results from a retrospective multicentre Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MACOP-B/VACOP-B*. Br J Cancer, 2004. **90**(2): p. 372-6.
25. Zinzani, P.L., et al., *Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients*. Haematologica, 2002. **87**(12): p. 1258-64.
26. Kaplan, L.D., et al., *Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010*. Blood, 2005. **106**(5): p. 1538-43.
27. Thomas, D.A., et al., *Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia*. Cancer, 2006. **106**(7): p. 1569-80.
28. Woessmann, W., et al., *The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95*. Blood, 2005. **105**(3): p. 948-58.